

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elfabrio 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 20 mg pegunigalsidase-alfa in een volume van 10 ml of 5 mg pegunigalsidase-alfa in een volume van 2,5 ml, met een concentratie van 2 mg/ml.

De sterkte geeft de hoeveelheid pegunigalsidase-alfa aan rekening houdend met de pegylering.

Pegunigalsidase-alfa wordt met behulp van een DNA-recombinatietechniek geproduceerd in tabakcellen (BY2-cellen van *Nicotiana tabacum*).

De werkzame stof, pegunigalsidase-alfa, is een covalent conjugaat van prh-alfa-GAL-A met polyethyleenglycol (PEG).

De sterkte van dit geneesmiddel is niet te vergelijken met die van een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit uit dezelfde therapeutische klasse. Voor meer informatie, zie rubriek 5.1.

Hulpstof met bekend effect

Elke flacon van 10 ml bevat 46 mg natrium.
Elke flacon van 2,5 ml bevat 11,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Elfabrio is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangende therapie bij volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (alfa-galactosidasedeficiëntie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Elfabrio moet worden geleid door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry.

Geschikte medische ondersteunende maatregelen dienen direct voorhanden te zijn wanneer Elfabrio wordt toegediend aan patiënten die nog geen behandeling hebben gehad, of die in het verleden ernstige overgevoeligheidsreacties op Elfabrio hebben gehad.

Voorbehandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden kan raadzaam zijn voor patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties op Elfabrio of op een andere behandeling met enzymvervangende therapie ('enzyme replacement therapy', ERT) hebben gehad (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosering pegunigalsidase-alfa is 1 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per twee weken toegediend.

Voor instructies over reconstitutie, zie rubriek 6.6.

Patiënten die overstappen van behandeling met agalsidase-alfa of -bèta

Voor de eerste 3 maanden (6 infusies) van de behandeling met Elfabrio moet het voorbehandelingsregime behouden blijven, waarbij de voorbehandeling stapsgewijs wordt afgebouwd naarmate de patiënten dit goed verdragen, en uiteindelijk wordt gestaakt.

Bijzondere populaties

Nier- of leverfunctiestoornis

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

De veiligheid en werkzaamheid van Elfabrio bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet geëvalueerd en er kunnen voor deze patiënten geen alternatieve doseringsregimes worden aanbevolen. Oudere patiënten kunnen worden behandeld met dezelfde dosering als andere volwassen patiënten, zie rubriek 5.1.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Elfabrio bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 0-17 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneuze infusie.

De infusie van Elfabrio mag niet met andere producten in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Na bereiding dient de verdunning te worden toegediend via intraveneuze infusie en gefilterd door een inlinefilter van 0,2 µm met lage eiwitbinding.

De patiënt dient na de infusie gedurende twee uur te worden geobserveerd op infusiegerelateerde reacties (IRR's); zie rubriek 4.4.

Voor meer informatie over het gebruik van Elfabrio vóór toediening, zie rubriek 6.6.

Thuis-toediening

Infusie van Elfabrio thuis kan worden overwogen als de patiënt diens infusies goed verdraagt en gedurende een aantal maanden geen last heeft gehad van matig ernstige of ernstige IRR's.

De beslissing om over te schakelen op infusie thuis moet worden genomen na evaluatie en aanbeveling door de behandelend arts. De patiënt dient medisch stabiel te zijn. De infrastructuur, bronnen en procedures, inclusief training, voor thuisinfusie moeten in orde zijn en beschikbaar voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die de leiding heeft over de thuisinfusie.

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet tijdens de thuisinfusie en gedurende een vastgestelde tijd na de infusie te allen tijde beschikbaar zijn.

Voordat infusie thuis wordt gestart, dient de behandelend arts en/of verpleegkundige geschikte training aan de patiënt en/of verzorger te geven. De dosis en infusiesnelheid die in de thuissituatie worden gebruikt, dienen hetzelfde te blijven als in de ziekenhuissituatie; deze mogen alleen worden veranderd onder toezicht van de behandelend arts.

Infusiesnelheid en duur van de infusie

Tabel 1: Aanbevolen dosis en infusieduur voor intraveneuze toediening van Elfabrio

Eerste infusie 1 mg/kg lichaamsgewicht per 2 weken			
Lichaamsgewicht (kg)	Totaal volume (ml)	Infusieduur	Infusiesnelheid*
tot 70	150 ml	niet minder dan 3 uur	0,83 ml/min (50 ml/u)
70-100	250 ml	niet minder dan 3 uur	1,39 ml/min (83,33 ml/u)
> 100	500 ml	niet minder dan 3 uur	2,78 ml/min (166,67 ml/u)
Onderhoudsinfusie			
De doelinfusieduur kan worden bereikt in afwachting van de verdraagbaarheid van de patiënt. De hogere infusiesnelheid moet geleidelijk worden bereikt, te beginnen vanaf de snelheid waarmee de eerste infusie is gegeven.			
1 mg/kg lichaamsgewicht per 2 weken			
Lichaamsgewicht (kg)	Totaal volume (ml)	Infusieduur	Infusiesnelheid*
tot 70	150 ml	niet minder dan 1,5 uur	1,68 ml/min (100 ml/u)
70-100	250 ml	niet minder dan 1,5 uur	2,78 ml/min (166,67 ml/u)
> 100	500 ml	niet minder dan 1,5 uur	5,56 ml/min (333,33 ml/u)

*infusiesnelheid kan worden aangepast in geval van een reactie op de infusie (zie rubriek 4.4)

Als patiënten tijdens de infusie infusiegerelateerde reacties krijgen, waaronder overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt en een passende behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

Patiënten die tijdens de thuisinfusie bijwerkingen krijgen, moeten onmiddellijk stoppen met het infusieproces en de hulp van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg inroepen. Daaropvolgende infusies moeten mogelijk in een klinische omgeving plaatsvinden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties

Er zijn infusiegerelateerde reacties (IRR's), gedefinieerd als alle ongewenste voorvallen die beginnen na de start van de infusie en tot 2 uur na afloop van de infusie, gemeld (zie rubriek 4.8). De vaakst voorkomende symptomen van IRR's waren overgevoeligheid, jeuk, misselijkheid, duizeligheid, koude rillingen en spierpijn.

De behandeling van IRR's moet worden gebaseerd op de ernst van de reactie, en kan onder andere bestaan uit het verlagen van de infusiesnelheid en behandeling met geneesmiddelen als antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroïden, voor lichte tot matig ernstige reacties. Voorbehandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden kan reacties in het vervolg voorkomen in

die gevallen waarin symptomatische behandeling vereist was, hoewel bij sommige patiënten IRR's optreden nadat zij voorbehandeling hadden gekregen (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheid

Bij patiënten in klinische onderzoeken zijn overgevoeligheidsreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Zoals bij elk intraveneus eiwitproduct kunnen zich overgevoeligheidsreacties van het allergische type manifesteren; deze kunnen onder andere bestaan uit gelokaliseerd angio-oedeem (waaronder zwelling van het gezicht, de mond en de keel), bronchospasme, hypotensie, gegeneraliseerde urticaria, dysfagie, rash, dyspneu, blozen, een onbehaaglijk gevoel op de borst, pruritus en een verstopte neus. Indien zich ernstige allergische reacties of reacties van het anafylactische type voordoen, wordt onmiddellijk staken van Elfabrio aanbevolen en moeten de huidige medische standaarden voor spoedbehandeling worden gevolgd.

Bij patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties hebben gehad tijdens infusie van Elfabrio, moet voorzichtigheid worden betracht bij 'rechallenge' en moet passende medische ondersteuning direct voorhanden zijn. Bovendien moet voor patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties hebben gehad bij infusie met ERT, waaronder Elfabrio, ook passende medische ondersteuning direct voorhanden zijn.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken is de ontwikkeling van door de behandeling geïnduceerde antistoffen tegen het geneesmiddel ('anti-drug antibodies', ADA's) waargenomen (zie rubriek 4.8).

De aanwezigheid van ADA's tegen Elfabrio kan in verband worden gebracht met een hoger risico op infusiegerelateerde reacties, en de kans dat ernstige IRR's optreden is groter bij ADA-positieve patiënten. Patiënten die infusie- of immuunreacties ontwikkelen bij de behandeling met Elfabrio, moeten worden gemonitord.

Patiënten die ADA-positief zijn voor andere enzymvervangende therapieën, patiënten die overgevoeligheidsreacties hebben gehad op Elfabrio en patiënten die overstappen op Elfabrio, moeten ook worden gemonitord.

Membrano-proliferatieve glomerulonefritis

Tijdens behandeling met ERT's kan neerslag van immuuncomplexen mogelijk optreden als manifestatie van een immunologische respons op het product. Een enkel geval van membrano-proliferatieve glomerulonefritis is gemeld tijdens de klinische ontwikkeling van Elfabrio, als gevolg van neerslag van immuuncomplexen in de nier (zie rubriek 4.8). Dit voorval leidde tot een tijdelijke afname van de nierfunctie, die verbeterde na staking van het geneesmiddel.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 46 mg natrium per flacon van 10 ml, overeenkomend met 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 11,5 mg natrium per flacon van 2,5 ml, overeenkomend met 1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties en geen metabolismeonderzoek *in vitro* uitgevoerd. Op basis van het metabolisme is het niet waarschijnlijk dat pegunigalsidase-alfa door cytochroom P450 gemedieerde geneesmiddelinteracties oplevert.

Elfabrio is een eiwit en wordt naar verwachting metabolisch afgebroken via peptidehydrolyse.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pegunigalsidase-alfa bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Elfabrio te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pegunigalsidase-alfa/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat Elfabrio in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Elfabrio moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken waarin het potentiële effect van pegunigalsidase-alfa op de vruchtbaarheid bij de mens wordt beoordeeld. Uit dieronderzoek blijkt geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij sommige patiënten is duizeligheid of vertigo waargenomen na toediening van Elfabrio. Deze patiënten mogen niet autorijden en geen machines bedienen totdat de symptomen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren infusiegerelateerde reacties gemeld bij 6,3% van de patiënten, gevolgd door overgevoeligheid en asthenie die elk door 5,6% van de patiënten werden gemeld.

In klinische onderzoeken kregen 5 patiënten (3,5%) een reactie met een ernstig beloop die als gerelateerd aan Elfabrio werd beschouwd. Vier van deze reacties werden bevestigd als IgE-gemedieerde overgevoeligheid (bronchospasme, overgevoeligheid) die optrad bij de eerste infusie van Elfabrio en overging binnen een dag nadat deze was opgetreden.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De hieronder beschreven gegevens reflecteren gegevens van 141 patiënten met de ziekte van Fabry die Elfabrio kregen in 8 klinische onderzoeken, op basis van de doseringen van 1 mg/kg per twee weken of 2 mg/kg per vier weken voor minimaal 1 infusie in een periode tot 6 jaar.

Bijwerkingen zijn vermeld in tabel 2. Informatie wordt gepresenteerd per systeem/orgaanklasse. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen die tijdens de behandeling met Elfabrio zijn gemeld

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	
	Vaak	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid* type I-overgevoeligheid*	
Psychische stoornissen	agitatie*	slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	paresthesie* duizeligheid* hoofdpijn*	rusteloze benensyndroom perifere neuropathie neuralgie brandend gevoel tremor*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	
Bloedvataandoeningen		blozen hypotensie* hypertensie* lymfoedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		bronchospasme* dyspneu* keelirritatie* verstopte neus* niezen*
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid* buikpijn* diarree braken*	gastro-oesofageale refluxziekte gastritis dyspepsie flatulentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	rash* erytheem* pruritus*	hypohidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	artralgie pijn van het skelet en de spieren*	
Nier- en urinewegaandoeningen		membrano-proliferatieve glomerulonefritis chronische nieraandoening proteïnurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		pijn van de tepels
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie* koude rillingen* pijn op de borst* pijn*	extravasatie op de infusieplaats oedeem griepachtige ziekte pijn op de infusieplaats
Onderzoeken		lichaamstemperatuur verhoogd* leverenzym verhoogd ratio eiwit/creatinine in urine verhoogd witte bloedcellen in urine positief urinezuur in bloed verhoogd gewicht verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	infusiegerelateerde reactie*	

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	
	Vaak	Soms
Hartaandoeningen	supraventriculaire extrasystolen	bradycardie* hypertrofie van linkerventrikel
De volgende voorkeurstermen zijn gegroepeerd in tabel 2: • overgevoeligheid omvat: overgevoeligheid voor geneesmiddelen • agitatie omvat: nervositeit • buikpijn omvat: ongemak in de buik • rash omvat: maculopapuleuze rash en pruritische rash • stijfheid van het skelet en de spieren opgenomen als pijn van het skelet en de spieren omvat: myalgie • asthenie omvat: malaise en vermoeidheid • pijn op de borst omvat: onbehaaglijk gevoel op de borst en niet-cardiale pijn op de borst • pijn omvat: pijn in de extremiteiten • perifeer oedeem opgenomen als oedeem		

* Voorkeurstermen beschouwd als IRR zoals beschreven in de rubriek hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties (bijwerkingen binnen 2 uur na infusie)

Er werden IRR's gemeld bij in totaal 32 patiënten (22%): 26 patiënten (23%) behandeld met 1 mg/kg per twee weken en 6 patiënten (20%) behandeld met 2 mg/kg per vier weken. De vaakst gemelde symptomen in verband met IRR's gemeld voor de dosering van 1 mg/kg waren: overgevoeligheid, koude rillingen, duizeligheid, rash en jeuk. Voor de dosering van 2 mg/kg was het vaakst gemelde symptoom pijn. IRR's waren meestal licht of matig ernstig van intensiteit en gingen over bij doorlopende behandeling; 5 patiënten (allemaal man, dosering van 1 mg/kg) kregen echter een ernstige IRR. Deze 5 IRR's hadden ook een ernstig beloop. Vier van deze voorvallen werden bevestigd als type I-overgevoelighedsreacties en 3 leidden tot stoppen met het onderzoek. Een andere patiënt werd later uit het onderzoek teruggetrokken, nadat er een andere IRR van matig ernstige intensiteit was opgetreden. Alle 5 patiënten herstelden met passende behandeling echter binnen een dag na het optreden. IRR's traden voornamelijk op binnen het eerste jaar van behandeling met Elfabrio en er werd geen ernstige IRR waargenomen gedurende het tweede jaar en daarna.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken kregen 17 van de 111 patiënten (16%) behandeld met 1 mg/kg Elfabrio per twee weken en 0 van de 30 patiënten behandeld met 2 mg/kg Elfabrio per vier weken door de behandeling geïnduceerde antistoffen tegen het geneesmiddel ('anti-drug antistoffen', ADA's).

Membrano-proliferatieve glomerulonefritis

Tijdens de klinische ontwikkeling van Elfabrio meldde één patiënt van de 136 een ernstig voorval van membrano-proliferatieve glomerulonefritis na een behandeling van meer dan 2 jaar. De patiënt was ADA-positief aan het begin van de infusies. Het voorval leidde tot een tijdelijke verlaging van de eGFR en een stijging van het niveau van proteïnurie, zonder verdere klachten of verschijnselen. Een biopsie bracht de immuuncomplexgemedieerde aard van dit voorval aan het licht. Na staking van de behandeling stabiliseerden de eGFR-waarden en werd gemeld dat de glomerulonefritis verdween.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van overdosering van Elfabrio tijdens klinische onderzoeken. De onderzochte maximale dosering van Elfabrio was 2 mg/kg lichaamsgewicht per twee weken en er zijn geen specifieke klachten en verschijnselen vastgesteld na de hogere doseringen. De meest voorkomende gemelde bijwerkingen waren infusiegerelateerde reacties en pijn in de extremiteiten. Indien overdosering wordt vermoed, moet met spoed medische hulp worden ingeroepen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere producten voor het spijsverteringskanaal en de stofwisseling, enzymen, ATC-code: A16AB20.

Werkingsmechanisme

De werkzame stof van Elfabrio is pegunigalsidase-alfa. Pegunigalsidase-alfa is een gepegyleerde recombinante vorm van humaan α -galactosidase-A. De aminozuursequentie van de recombinante vorm is vergelijkbaar met die van het van nature voorkomende humane enzym.

Pegunigalsidase-alfa is een aanvulling op of vervanging van α -galactosidase-A, het enzym dat de hydrolyse van de terminale α -galactosyldelen van oligosachariden en polysachariden in het lysosoom katalyseert, waarbij de hoeveelheid geaccumuleerde globotriaosylceramide (Gb3) en globotriaosylsingosine (Lyso-Gb3) wordt gereduceerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van pegunigalsidase-alfa werden geëvalueerd bij 142 patiënten (94 mannen en 48 vrouwen), van wie er 112 pegunigalsidase-alfa 1 mg/kg per twee weken (*every other week*, EOW) kregen.

Ziektesubstraat

Analyses van nierbiopten van naïeve patiënten behandeld met pegunigalsidase-alfa in een fase 1/2-onderzoek lieten een reductie van het globotriaosylceramide (Gb3)-substraat afkomstig uit de renale peritubulaire capillairen, gemeten met BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*), zien van 68% in de totale populatie (met inbegrip van vrouwen, klassieke mannen en niet-klassieke mannen die waren blootgesteld aan verschillende geteste doses; n=13) na 6 maanden behandeling. Daarnaast hadden 11 van de 13 proefpersonen met beschikbare biopten een substantiële reductie ($\geq 50\%$) in hun BLISS-score na 6 maanden behandeling. Lyso-Gb3 in plasma nam met 49% af na 12 maanden behandeling (n=16) en met 83% na 60 maanden behandeling (n=10). In een fase 3-onderzoek, waarin patiënten van agalsidase-bèta overstapten op pegunigalsidase-alfa, bleven de plasma-Lyso-Gb3-waarden stabiel na 24 maanden behandeling (+3,3 nM gemiddelde waarde, n=48).

Nierfunctie

De nierfunctie werd geëvalueerd door middel van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR – CKD-EPI-vergelijking) en de helling van de geannualiseerde meting daarvan was het primaire eindpunt voor werkzaamheid in twee fase 3-onderzoeken bij eerder met ERT behandelde volwassen patiënten met de ziekte van Fabry: BALANCE (hoofdonderzoek), een gerandomiseerde, dubbelblinde, directe vergelijking met agalsidase-bèta, na de overstap van agalsidase-bèta op maand 12 (primaire analyse) en maand 24, en een enkelarmig ‘open label’-onderzoek, na de overstap van agalsidase-alfa, beide gevolgd door een langetermijnnextensieonderzoek.

Er kan uit het hoofdonderzoek geen definitieve conclusie worden getrokken over de non-inferioriteit ten opzichte van agalsidase- β zoals gemeten door de geannualiseerde eGFR, gezien het feit dat de gegevens voor de vergelijking ten behoeve van het primaire eindpunt op maand 12 op zichzelf niet voldoende informatief waren door de opzet en omvang van het onderzoek. Desondanks leken de mediane eGFR-hellingen vanaf baseline tot aan maand 24 van pegunigalsidase en de comparator agalsidase- β dicht bij elkaar te liggen. Op maand 12 waren de gemiddelde hellingen voor eGFR -2,507 ml/min per 1,73 m² per jaar voor de pegunigalsidase- α -arm en -1,748 voor de agalsidase- β -arm (verschil -0,759 [-3,026; 1,507]). Op maand 24 waren de mediane hellingen voor eGFR -2,514 (-3,788; -1,240) ml/min per 1,73 m² per jaar voor de pegunigalsidase- α -arm en -2,155 (-3,805; -0,505) voor de agalsidase- β -arm (verschil -0,359 [-2,444; 1,726]).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Elfabrio in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van de ziekte van Fabry (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische profielen van pegunigalsidase- α in plasma werden tijdens de loop van de klinische ontwikkeling gekarakteriseerd bij 0,2, 1 en 2 mg/kg toegediend per twee weken bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry. De farmacokinetische resultaten voor alle drie de dosisniveaus lieten zien dat het enzym gedurende de volledige 2 weken durende intervallen beschikbaar was met een plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) die uiteenliep van 53-134 uur over alle dosisgroepen en bezoeken. De gemiddelde waarde voor AUC_{0-∞} steeg met een stijgende dosis op dag 1 en over het gehele onderzoek. De gemiddelde waarden voor dosisgenormaliseerde AUC_{0-2wk} waren vergelijkbaar voor alle dosisniveaus, wat een lineaire dosisproportionaliteit aangeeft. Voor patiënten die 1 of 2 mg/kg Elfabrio kregen, waren er stijgingen in gemiddelde $t_{1/2}$ en AUC_{0-∞} bij een toenemende behandelingsduur en corresponderende afnames in Cl en V_z, wat wijst op een verzadigde klaring.

Pegunigalsidase- α is een eiwit en wordt naar verwachting metabolisch afgebroken via peptidhydrolyse. Dus wordt niet verwacht dat een verminderde leverfunctie een klinisch significante invloed heeft op de farmacokinetiek van Elfabrio. Het molecuulgewicht van pegunigalsidase- α is ~116 KDa. Dat is tweemaal de vastgestelde grenswaarde voor glomerulaire filtratie, waardoor filtratie en/of proteolytische afbraak in de nieren zijn uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen dieronderzoek om het carcinogeen of mutageen potentieel van Elfabrio te beoordelen.

In het 6 maanden durende onderzoek naar chronische toxiciteit bij muizen bleven een toegenomen incidentie en/of gemiddelde ernst van multifocale nefropathie en interstitiële lymfocyttaire infiltratie in de nieren, en hepatocyttaire vacuolisatie en hepatocyttenecrose in de lever, beperkt tot mannetjes en vrouwtjes die de hoge dosering van 40 mg/kg/injectie (3,2 maal de humane blootstelling in termen van de AUC, na een dosis van 1 mg/kg) toegediend hadden gekregen; bij apen werd een verhoogde incidentie van Kupffer-celhypertrofie opgemerkt in de lever (7,6 maal hoger dan de AUC die bij de mens wordt bereikt na een dosis van 1 mg/kg); alle bevindingen verdwenen gedurende de herstelperiode.

Dieronderzoek liet een lage systemische blootstelling zien bij de foetus (tussen 0,005 en 0,025% van de systemische blootstelling van de moederdieren) en zogende jongen (maximum 0,014% vergeleken met de systemische blootstelling van de moeder) na herhaalde behandeling van de moederdieren of moeders met pegunigalsidase- α . Uit toxiciteitsonderzoeken naar vruchtbaarheid en embryotoxiceit of teratogeniciteit. Er zijn echter geen toxiciteitsonderzoeken naar pre- en postnatale ontwikkeling uitgevoerd met

pegunigalsidase-alfa en de risico's voor foetus en pups gedurende de late dracht en zoogperiode zijn niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat tribasisch dihydraat
Citroenzuur
Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Verdunde oplossing voor infusie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 72 uur zowel bij 2 °C-8 °C als beneden 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) of 8 uur indien bewaard beneden 25 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon van 10 ml (15R helder glas) gesloten met een gecoate rubberen stop en verzegeld met een aluminium *flip-off*-dop.

Flacon van 2,5 ml (6R helder glas) gesloten met een gecoate rubberen stop en verzegeld met een aluminium *flip-off*-dop.

Verpakkingsgrootten van 1, 5 of 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elfabrio is uitsluitend voor intraveneuze infusie. Er moet een aseptische techniek worden gebruikt. Flacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Indien verontreiniging wordt vermoed, mag de flacon niet worden gebruikt. Schudden of schokken van dit geneesmiddel moet worden vermeden.

Filternaalden mogen tijdens de bereiding van de infusie niet worden gebruikt.

Het aantal te verdunnen flacons moet worden bepaald op basis van het gewicht van de individuele patiënt en de benodigde flacons moeten uit de koelkast worden genomen, zodat ze (in ongeveer 30 minuten) op kamertemperatuur kunnen komen.

Verdunning

- 1) Bepaal het totaal aantal flacons dat benodigd is voor de infusie.

Het benodigde aantal flacons is gebaseerd op de totale dosis benodigd voor iedere individuele patiënt en vereist berekening van de op gewicht gebaseerde dosering.

Een voorbeeld van de berekening voor een totale dosis bij een patiënt van 80 kg die 1 mg/kg voorgeschreven heeft gekregen, is als volgt:

- Gewicht van de patiënt (in kg) $\div$ 2 = dosisvolume (in ml)
- Voorbeeld: patiënt van 80 kg $\div$ 2 = 40 ml (op te trekken volume).
- In dit voorbeeld zijn 4 stuks van de flacons van 10 ml (of 16 stuks van de flacons van 2,5 ml) nodig.

- 2) Laat het benodigde aantal flacons vóór verdunning op kamertemperatuur komen (ongeveer 30 minuten).

Onderwerp de flacons aan een visuele inspectie. Niet gebruiken als de dop ontbreekt of kapot is. Niet gebruiken indien het product deeltjes bevat of verkleurd is. Vermijd schudden of schokken van de flacons.

- 3) Verwijder hetzelfde volume aan 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie als berekend in stap 1 uit de infuuszak en gooi dit weg.
- 4) Trek het benodigde volume aan Elfabrio-oplossing op uit de flacons, en verdun dit met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie, tot een totaal volume gebaseerd op het gewicht van de patiënt, zoals gespecificeerd in tabel 4 hieronder.

Tabel 4: Minimaal totaal infusievolume voor patiënten per lichaamsgewicht

Gewicht patiënt	Minimaal totaal infusievolume
< 70 kg	150 ml
70–100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injecteer de Elfabrio-oplossing direct in de infuuszak.

Injecteer NIET in de luchtruimte binnen de infuuszak.

Keer de infuuszak behoedzaam ondersteboven om de oplossing te mengen; vermijd daarbij hevig schudden en schokken.

De verdunde oplossing moet worden toegediend met behulp van een inlinefilter van 0,2 µm met lage eiwitbinding.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1724/001
EU/1/23/1724/002
EU/1/23/1724/003
EU/1/23/1724/004
EU/1/23/1724/005
EU/1/23/1724/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**